Clinica chirurgica propedeutica della R. Università di Pisa
diretta dal Prof. A. Paci

SUGLI EFFETTI

DELLE

INOCULAZIONI DEI PRODOTTI STERILI DEL PUS

Contributo clinico-sperimentale allo studio della setticemia

DEL DOTTOR

ANGELO NANNOTTI
Aiuto e libero docente di patologia chirurgica

Comunicazione presentata al Congresso internaz. in Roma, 1894

(Estratto dalla *Riforma Medica*, N. 109-110, Maggio 1894)

NAPOLI
Tipografia della "Riforma Medica,,
Salita Pontecorvo, 60

1894

Clinica chirurgica propedeutica della R. Università di Pisa
diretta dal Prof. A. Paci

SUGLI EFFETTI

LELLE

INOCULAZIONI DEI PRODOTTI STERJLI DEL PUS

Contributo clinico-sperimentale allo studio della setticemia

DEL DOTTOR

ANGELO NANNOTTI
Aiuto e libero docente di patologia chirurgica

Comunicazione presentata al Congresso internaz. in Roma, 1894

(Estratto dalla *Riforma Medica*, N. 109-110, Maggio 1894)

NAPOLI
Tipografia della "Riforma Medica"
Salita Pontecorvo, 60

1894

Nel XIV Congresso dell' Associazione medica italiana, tenuto in Siena il 17 agosto 1891, ebbi l'opportunità di esporre i risultati delle mie ricerche « Sul potere patogeno dei prodotti degli stafilococchi piogeni (1) ».

Le conclusioni che razionalmente emergevano dall'insieme delle mie ricerche erano:

1° Che i prodotti di cultura degli stafilococchi piogeni (*aureus* ed *albus*) sono dotati d'un potere eminentemente tossico;

2° Che i conigli inoculati con questi prodotti vanno incontro ad un progressivo emaciamento, accompagnato da atrofia e degenerazione di molti organi, specialmente del fegato e dei reni fino alla morte dell' animale per esaurimento organico generale;

3° Che le inoculazioni nel cellulare sottocutaneo producevano alterazioni organiche ben più gravi di quelle fatte direttamente nel torrente circolatorio o nella cavità peritoneale;

---

(1) Atti del XIV Congresso generale dell'Associazione medica italiana, p. 189, agosto 1891.

4° Che i prodotti di cultura degli stafilococchi piogeni non godevano di alcun potere immunizzante verso gli stessi microrganismi piogeni.

Per fare l' applicazione di questi risultati sperimentali ai fatti clinici, io diceva che bisognava tenere un gran conto della variabilità di resistenza degli animali e delle differenze chimiche che possono esistere tra i prodotti di cultura ottenuti artificialmente ed i prodotti che si formano pel processo suppurativo.

Tenuto conto di queste osservazioni certamente fondate, si poteva ammettere che il marasma al quale vanno incontro gl' individui affetti da suppurazione cronica, fosse dovuto, oltrecchè alla sottrazione di materiale nutritivo consecutivo, alla continua e notevole distruzione cellulare, per la maggior parte all'intossicazione consecutiva all' assorbimento di sostanze tossiche prodotte dall'attività chimica dei batterî.

Fu in base a queste mie ricerche che veniva per la prima volta dimostrato scientificamente come i prodotti del ricambio materiale degli stafilococchi piogeni, fossero dotati d'un potere eminentemente tossico ed inoculati negli animali, producessero il marasma.

E fu col più vivo compiacimento che io vidi poi indirettamente confermate le mie conclusioni da altri ricercatori, come i dottori Gianturco e D' Urso (1), i quali s' occu-

---

(1) Gianturco e D' Urso. — Ricerche sperimentali ed istologiche sugli effetti delle iniezioni di culture sterili dello stafilococco piogeno au-

parono di studiare gli effetti delle iniezioni di culture sterili dello stafilococco piogeno aureo, rilevandone assai dettagliatamente tutte le particolarità anatomo-patologiche.

Più tardi Rodet e Courmont (1) pubblicavano uno studio sui prodotti solubili dello stafilococco piogene aureo, col quale potevano rilevare oltre a pochi fatti nuovi, altri fatti che essi ritenevano come tali, ma che in realtà erano già stati precedentemente da me osservati e pubblicati in un periodico francese (2).

Recentemente il dottor Terni ha allargato il campo delle conoscenze occupandosi dello studio delle fermentazioni de' micrococchi piogeni in rapporto alla suppurazione.

Il Terni (3) dopo aver confermato che i prodotti solubili delle culture di stafilococchi piogeni non conferiscono agli animali la immunità contro la infezione dei germi attivi negli stessi animali, ha rilevato come gli stafilococchi piogeni manifestino *in vitro* un potere attivissimo di fermentazione con sviluppo di prodotti acidi, chimicamente analoghi a quelli che si riscontrano nel pus. Egli in-

---

reo. *Giornale dell' Assoc. nap. di medici e naturalisti.* Anno 2°, puntata 4.

(1) Rodet et Courmont.—Ètude sur les produits solubles secretès par le staphilocoque pyogene. *C. R. de la Soc. de Biol.*, p. 46, 1892.

(2) Nannotti.—Sur le pouvoir pathogène des produits des staphilocoques pyogenes. *Annales de Micrographie.* T. IV, 1891.

(3) Terni.—Le fermentazioni dei micrococchi piogeni. *Rivista d'igiene e sanità pubblica*, ann. 4° n. 14, 1893.

tanto inoculando i prodotti acidi delle culture e del pus, nel coniglio ha determinato tutti i fenomeni della infezione fino alla suppurazione, e perciò ritiene che l'azione patogena degli stafilococchi piogeni non derivi da speciali tossine, ma dai prodotti di fermentazione acida da essi elaborati ne' tessuti come nelle culture *in vitro*.

Pertanto io, senza entr re in dettagli relativi alla parte chimica, di cui mi dichiaro francamente incompetente, ho voluto mantenere la promessa fatta di continuare lo studio d'un argomento così importante.

Assodato il fatto che i prodotti del ricambio materiale dei piogeni godono di proprietà tossiche e sono capaci di produrre il marasma, negli animali da esperimento mi parve conveniente di ricercare se avessero le stesse proprietà i prodotti dei piogeni ottenuti artificialmente e quelli che si formano nel processo suppurativo, nei quali insieme ai prodotti de' microrganismi piogeni si trovano i prodotti del disfacimento del protoplasma cellulare pel dato e fatto della suppurazione.

Con questo concetto, volli; come aveva fatto pei prodotti di cultura de'piogeni, sottoporre i conigli ad inoculazioni graduate di prodotti del pus.

Le inoculazioni del pus o de' suoi prodotti negli animali sono già state eseguite da altri ricercatori, quali i prof. Bonome e Tricomi, ma dirette ad uno scopo diverso dal mio.

Il prof. Bonome (1) ebbe già ad osservare

(1) Bonome.—*Deutsch. med. Wochenschr.*, n. 52, 1886.

come le iniezioni nel sangue, di pus filtrato, cagionasse negli animali una notevole diminuzione nel peso del corpo, ma egli per altro si occupò più specialmente di studiare la proprietà distruttrice del sangue contro i piogeni medesimi. Il Tricomi (1) poi aveva per obietto lo studio della formazione degli ascessi metastasici nella piemia. Io, lo ripeto, ebbi l'intendimento di porre a confronto il potere tossico dei prodotti di cultura dei piogeni coi prodotti della suppurazione, e di studiare più esattamente il marasma, al quale vanno incontro gl' individui affetti da suppurazione cronica.

A tale uopo volli confrontare le alterazioni anatomo-patologiche, che si riscontrano tanto negli animali morti per setticoemia vera e propria, come in quelli avvelenati o coi prodotti sterili del pus o co' prodotti di cultura de' piogeni.

Difficile mi riuscì provvedermi d'un materiale sufficiente da inoculazioni, in vista delle attuali condizioni della terapia chirurgica, per le quali il chirurgo interviene ne' processi suppurativi acuti assai prima che si formi un' abbondante raccolta purulenta, non solo, ma avrei voluto utilizzare, per il mio studio, que' casi clinici disgraziati, i quali, oltre a fornirmi un'abbondante quantità di pus, mi avessero offerto l' opportunità di raccogliere il reperto anatomo-patologico, che,

---

(1) Tricomi. — Contributo allo studio della pioemia sperimentale. *Arch. ed Atti della soc. italiana di chirurgia*, 1888.

messo a confronto con quello degli animali da esperimento, avesse contribuito a rendere meno incompleto questo mio studio. Ma nelle Cliniche odierne, questi casi sono divenuti assai rari, per cui mi sono dovuto accontentare di due sole osservazioni cliniche, una delle quali seguita da necroscopia, che mi hanno fornito un materiale sufficiente per varie ricerche.

Nella esposizione de' fatti osservati esporrò prima la parte clinica e poi la parte sperimentale.

Psoite suppurativa con artriti e peri-artriti metastasiche. — Emorragia spontanea delle pareti ascessuali. — Morte.

Perondi Ersilia, di Arena (S. Giuliano), di anni 34, tessitrice; entrò nella Clinica chirurgica propedeutica di questa R. Università il giorno 11 maggio 1893.

Dall'anamnesi remota non si rilevava niente d' importante, mentre dall'anamnesi prossima risultava come la malata verso la metà di aprile si fosse prodotta, con una scheggia di legno, una piccola ferita lacero-contusa nel mezzo della pianta del piede destro.

La detta ferita diede origine assai rapidamente al flemmone del piede ed a linfangite dell'arto ivi con successive adeniti all'inguine corrispondente.

Col riposo e con l' uso di cataplasmi il flemmone si risolvè e la ferita cicatrizzò, cosicchè all' ingresso della inferma nell' ospedale, non esisteva altro residuo che una cicatrice plantare. Esisteva però, ed anzi era in aumento il processo flogistico dell' inguine. Non si poteva precisare l'andamento della temperatura sul principio, ma la malata asseriva che contemporaneamente al flemmone del piede, cominciò la febbre che conti-

nuò, ed anzi aumentò dopo la scomparsa del flemmone stesso. Al suo ingresso in Clinica la temperatura vespertina era 39° e l'inferma si trovava nel seguente stato attuale:

Donna di statura mediocre, di sviluppo scheletrico regolare; colorito della pelle e delle mucose visibili, pallido; il pannicolo adiposo scarso; masse muscolari piccole e flaccide, lineamenti del volto contratti, fisonomia sofferente.

Essa presentava tutt' i classici segni d'un processo flogistico acuto in corrispondenza del muscolo psoas-iliaco destro. Esisteva infatti la posizione caratteristica dell' arto con la coscia in flessione, abduzione e rotazione esterna rispetto al bacino; e queste viziature mentre si potevano aumentare non si potevano invece correggere, perchè nel fare ciò il bacino seguiva i movimenti della coscia. Questa posizione viziosa, poco pronunziata da prima andò rapidamente aumentandosi, finchè divenne esagerata in capo a 5 o 6 giorni. Già alla semplice ispezione notavasi una intumescenza, che occupava la piega dell' inguine e rendeva convesso in avanti il legamento del Falloppio. Si estendeva in basso nel triangolo di Scarpa ed in alto nella fossa iliaca interna. Da prima non v'era edema, e la massa, molto dolente alla pressione, era piuttosto dura; ma rapidamente il volume aumentò, comparve l'edema, ed alla durezza subentrò una certa mollezza, che in alcuni punti simulava, senza esserlo in fatto, il senso della fluttuazione.

Non esisteva alcun punto dolente sulle ossa del bacino o sulle vertebre; non rigidità della colonna vertebrale. Niente di rilevante per parte dei visceri toracici e addominali.

In queste condizioni il 18 maggio, sotto la cloronarcosi, fu praticato lo squarciamento al disotto dell'arcata crurale in direzione parallela ed all' esterno dei vasi femorali e del nervo crurale. Uscì fuori del pus denso, gial-

lastrò, in quantità di circa un litro, che fu scrupolosamente raccolto in un matraccio. Col dito introdotto nella ferita si potè penetrare sotto al legamento di **Falloppio**, nella fossa iliaca interna, attraverso al canale iliaco.

Applicai tre grossi tubi da fognamento, due dei quali pescavano assai in alto, si irrigò abbondantemente la cavità dell'ascesso con soluzione di sublimato corrosivo al mezzo per mille e si medicò.

La temperatura, che la sera antecedente era salita a 39°,8, la sera dell'operazione discese a 38° e la mattina successiva a 37°, 1. Dopo due giorni dall'operazione la malata fu completamente apirettica: ma al quinto giorno il termometro segnò quasi improvvisamente 39° ed alla sera 39°,5. Con questa notevole ipertermia, sopraggiunse diarrea profusa ed insistente.

Il primo di giugno si scoprì artrite purulenta al ginocchio sinistro per cui si dovette praticare la artrotomia. Successivamente iniziavasi un identico processo in corrispondenza del gomito sinistro e si formava un decubito abbastanza esteso alla regione sacrale. Frattanto la temperatura continuava a salire fino a raggiungere i 40°,5.

Il 7 giugno sopraggiunse improvvisa una emorragia dalla cavità ascessoide cui si cercò prontamente di rimediare con lo zaffamento, ma date le condizioni di esaurimento della inferma, sebbene la quantità di sangue perduto non fosse molta, la disgraziata moriva con tutti i segni dell'anemia acuta.

Dalle colture isolanti del pus si ebbe lo sviluppo di colonie di streptococco e degli stafilococchi piogeni aureo ed albo.

La necroscopia eseguita dal prof. A. **Maffucci** dette questo reperto anatomo-patologico:

Cadavere di donna con regolare sviluppo scheletrico, scarsa nutrizione generale, rigi-

dità cadaverica mancante agli arti, persistente alla mandibola.

Nella regione inguino-femorale destra si trova una larga apertura lunga circa quattro centimetri con margini divaricati e netti. Detta apertura interessa la cute e si approfonda nei tessuti sottostanti: nel fondo di questa apertura esiste materiale purulento.

Uno specillo vi può essere spinto in alto al disopra dell' arcata di Falloppio e nel ritirarlo vengono fuori grumi sanguigni e sangue liqnido.

Sul ginocchio sinistro si trova un'altra ferita cutanea lunga centimetri due e mezzo dalla quale esce un tubo da fognamento ; i margini di questa ferita sono aspersi di jodoformio.

Introdotto uno specillo entro la ferita cutanea si può penetrare fin dentro la cavità articolare.

Fatta una accurata dissezione di tutta la regione inguino-femorale ed aperta la cavità addominale, si trova una vasta cavità ascessoide la quale si estende fino alla parte più alta dello psoas, che è in gran parte distrutto e ridotto ad una vera poltiglia ; in basso si trovano dei grumi grossi ed anche del sangue liquido (circa cinquanta grammi). L' ascesso si estende in basso fino al forame otturatorio ed alla tuberosità ischiatica dello stesso lato; di più si scopre una piccolissima comunicazione della cavità ascessoide con la cavità articolare coxo-femorale. Il legamento rotondo è parzialmente distrutto dalla suppurazione: la cartilagine d' incrostazione della testa del femore è erosa in tutta la sua estensione. Non si notano lesioni delle vertebre sacrali, lombari e dorsali. Aperta la cavità articolare del ginocchio, si trova scarsa quantità di pus ed una leggerissima erosione della cartilagine che ricopre i condili femorali. Le altre articolazioni sono d'aspetto normale, solo esiste una raccolta purulenta nel

connettivo, che circonda all' esterno l' articolazione del gomito sinistro, e si estende fino al terzo superiore del braccio: nell' articolazione si trova aumento di sinovia.

Torace.—Area cardiaca normale, nulla al pericardio. Cuore molto pallido e flaccido; nessuna lesione valvulare. Polmone destro con edema dell'apice, ipostasi alla base; nel centro del lobo inferiore un piccolo focolaio di polmonite catarrale. Polmone sinistro con edema d' ambedue i lobi. Ne' varî tagli dei polmoni non si nota alcun ascesso metastasico.

Addome. — Estremo pallore del peritoneo e negl' intestini. Nella cavità peritoneale esiste una discreta raccolta di liquido sieroso. Il fegato è pallido, sporge appena un dito dall'arco costale e tre dita trasverse dalla apofisi ensiforme. Al taglio si nota anemia e degenerazione grassa.

Milza.—Un poco aumentata di volume, crepitante per putrefazione; polpa anemica e flaccida.

Reni.—Di volume normale, molto flaccidi; la capsula si stacca facilmente, la superficie è liscia, la sostanza corticale un poco iperemica.

Stomaco ed intestini. — Forte anemia della mucosa.

Le meningi e la sostanza cerebrale non presentano altro di notevole che una forte anemia.

L' esame istologico confermò la esistenza della degenerazione grassa del fegato la più classica. Nei reni non risultarono fatti di vera nefrite ma si ebbe a riscontrare la presenza di qualche piccolo focolaio emorragico nella sostanza corticale.

La milza, date le condizioni d' una putrefazione inoltrata, non fu esaminata istologicamente.

Ascesso profondo della coscia sinistra. — Albuminuria.

Battistoni Sebastiano, d'anni 47, coniugato,

di Pisa, di professione tintore; fu accolto nella Clinica chirurgica propedeutica il giorno 10 gennaio 1894. L' anamnesi remota non aveva niente di speciale; dall' anamnesi prossima si rilevava come l' infermo un mese e mezzo prima del suo ingresso nell' ospedale, fosse stato colto da forti dolori puntorî alla coscia sinistra, che andarono mano a mano estendendosi fino al ginocchio. Circa un mese dopo la insorgenza di questi dolori, apparve evidente una intumescenza, diffusa alla faccia antero-interna della coscia.

I dolori e la intumescenza andarono progressivamente aumentando d' intensità e di volume, tanto che entrato in Clinica il malato si presentava in queste condizioni:

Individuo con sviluppo scheletrico regolare; masse muscolari scarse e flaccide; pannicolo adiposo deficiente; mucose visibili pallide; colorito della pelle giallo-terreo; fisonomia stanca e sofferente, aspetto generale cachettico.

L'esame della testa, del tronco e degli arti superiori riuscì negativo. All'esame degli arti inferiori si notava come l'arto inferiore sinistro fosse considerevolmente aumentato di volume, tanto da essere il doppio dell'altro. Il piede e la gamba sinistra erano edematosi; il ginocchio era disteso da versamento intraarticolare. La pelle della coscia portava in avanti le tracce della pregressa applicazione di vescicanti, e nel resto aveva un colorito rosso-violaceo.

Con la palpazione, la coscia si mostrava di consistenza elastica uniforme. Solo sulla faccia antero-interna, al terzo superiore, si poteva percepire una sensazione, che, senza essere molto evidente, assomigliava molto alla fluttuazione.

Con la puntura esplorativa si potè constatare la presenza del pus profondamente al di sotto del retto anteriore.

La temperatura del corpo oscillava fra i

38° e i 39°. Nelle urine esisteva una grande quantità d'albumina.

Il 12 gennaio, sotto la cloronarcosi, fu eseguita una lunga e profonda incisione sul vasto esterno, tra il terzo medio e superiore della coscia. Dalla detta incisione fuoriuscì una discreta quantità di pus cremoso (gr. 200), e col dito si potè esplorare esattamente la cavità ascessoide senza riscontrare lesione ossea alcuna.

Dopo un abbondante lavacro con soluzione al sublimato al mezzo per mille, la cavità fu zaffata con garza iodoformica e convenientemente medicata.

Dopo quest' atto operatorio la temperatura decrebbe per non oltrepassare più i 37°,4; la circolazione dell'arto si ristabilì prontamente con la scomparsa degli edemi e dell' idrarto al ginocchio. Rimaneva però l' albuminuria persistente e piuttosto intensa, la quale ci faceva pensare ad una probabile degenerazione amiloide de' reni.

In varî e ripetuti esami delle urine non mi fu possibile riscontrare cilindri renali, ma rinvenni invece un discreto numero di cellule epiteliali, non solo della vescica, ma anche de'reni, ed un numero notevole di corpuscoli bianchi del sangue.

L'infermo fu sottoposto ad una dieta lattea rigorosa, ma con lieve vantaggio. Venti giorni dopo l'atto operatorio, essendo quasi tutta riparata la cavità dell' ascesso, l' infermo fu passato ad un reparto medico per essere curato dell' albuminuria, e di là partì improvvisamente senza che poi abbia potuto più averne notizia di sorta.

Seppi solo, che prima della sua partenza dall'ospedale, la quantità dell'albumina nelle urine era considerevolmente ridotta con gran miglioramento nelle condizioni generali dell'infermo.

Esperimenti.—Nei seguenti esperimenti ho seguito la tecnica seguente, un poco grosso-

lana, se si vuole, ma rispondente io credo allo scopo che mi era prefisso, nel quale non doveva menomamente entrare la parte chimica dell'argomento.

Il pus veniva raccolto diligentemente in un matraccio sterilizzato, e dopo averne fatte le culture isolanti in gelatina ed in agar-agar, lo si diluiva con acqua sterilizzata aggiungendo di acqua cinque volte il volume del pus ed agitando frequentemente pel corso di 24 ore, nel qual tempo il matraccio, ad evitare possibili decomposizioni, era mantenuto in mezzo al ghiaccio. Trascorso questo periodo di tempo che mi sembrava sufficiente ad ottenere un miscuglio omogeneo, cercai eseguire la filtrazione, col filtro di Pasteur, ma il tentativo riuscì infruttuoso, perchè il pus anche così diluito, filtrava tanto lentamente da raggiungere pochi cent. cubici nelle ventiquattro ore, non solo, ma essendo costretto a valermi della pressione di quattro o cinque atmosfere, accadeva che il prodotto della filtrazione non riusciva sterile. Allora dovetti, mio malgrado, attenermi al metodo seguente, e filtrare il liquido attraverso una carta da filtro piuttosto compatta. Il liquido filtrato lo faceva lentamente evaporare alla temperatura di 55° fino alla riduzione della metà del suo volume e poi lo raccoglieva in tubi da saggio sterilizzati per passare alla sterilizzazione graduale a 60° per cinque giorni consecutivi. In questo modo io otteneva un liquido limpido, con una tinta leggermente giallo-rossastra, sterile, buono per essere inoculato non solo nel cellulare sotto-cutaneo, ma anche nel torrente circolatorio. Nel fondo dei tubi esisteva spesso un piccolo deposito granuloso di color bianco-giallastro, che veniva scrupolosamente evitato quando si trattava di fare le inoculazioni. Mi garantiva della sterilità del liquido cogli innesti in gelatina. Non so nascondere il sospetto che il liquido ottenuto così, non contenesse in sè

tutti i principî tossici che si trovano nel pus, sia perchè non tutti solubili in acqua, sia perchè la sterilizzazione a 60° potesse averli modificati chimicamente; ma è certo come vedremo nelle esperienze, che era tuttora sufficientemente tossico.

Gli animali da esperimento erano i conigli, che io sceglieva sempre tra i più forti e robusti. Dopo averli pesati, li sottoponeva alle inoculazioni frazionate di tre centimetri cubici alla volta di prodotti del pus o nel cellulare sottocutaneo o nel torrente circolatorio per un periodo di quindici giorni.

S'intende che per tutta la durata degli esperimenti gli animali erano soggetti ad un regime dietetico assai buono ed abbondante, in modo che i cambiamenti nel peso del corpo, non dovessero imputarsi al difetto del necessario sostentamento. Non tenni conto, anche in queste mie ricerche della temperatura degli animali, sapendo quanto sia facilmente variabile la temperatura nei conigli anche sotto l'azione di cause appena apprezzabili.

Dal pus appartenente al primo malato ottenni nel modo sovraesposto una quantità sufficiente di prodotti sterili da inocularne otto animali, quattro dei quali per la via sottocutanea, e quattro pel torrente circolatorio, con la dose giornaliera di tre centimetri cubici per un periodo di quindici giorni.

Inoculazioni nel cellulare sottocutaneo dal dì 28 maggio al dì 11 giugno.

1° coniglio.—Peso gr. 2150. Fino dal quarto giorno l'animale apparve abbattuto e mangiava meno del consueto, ma nei giorni successivi non mostrò di risentire maggiormente gli effetti delle inoculazioni. Giunti al quattordicesimo giorno però, l'animale che era straordinariamente emaciato, fu colto da abbattimento profondo e morì il dì 13 giugno.

Alla necroscopia l'animale apparve molto

emaciato, il peso era di gr. 1785. Organi del torace normali; fegato grosso; milza flaccida; rigonfiamento torbido dei reni, sistema nervoso centrale anemico.

Nei varî punti delle inoculazioni si trovavano dei noduletti piccoli, alcuni dei quali costituiti da semplice infiltramento infiammatorio: altri invece contenevano nella loro parte centrale un punto limitato di suppurazione. Le culture fatte da questi noduli riuscirono sempre sterili.

2° coniglio.—Peso gr. 2045. Questo animale apparve più resistente del precedente alle inoculazioni. Il dimagramento progressivo non si rese manifesto fino al dodicesimo giorno, ma da quell'epoca l'animale cominciò a mostrarsi abbattuto, sopraggiunse una discreta diarrea e morì il 18 giugno, 21 giorno dopo la prima inoculazione. Alla necroscopia il peso era di gr. 1705. Nei punti delle inoculazioni esistevano i soliti ascessolini puntiformi, sterili come nel caso precedente. Le alterazioni viscerali erano limitate al fegato, che appariva degenerato in grasso, ai reni che avevano i caratteri macroscopici del rene da stasi, con un discreto accumulo di liquido torbido nel bacinetto, ed alla milza che era al solito flaccida e facilmente spappolabile. Anche la mucosa intestinale, però nella ultima porzione del tenue, si mostrava discretamente congesta.

3° coniglio.—Peso gr. 2020. Al terzo giorno apparvero i segni dell'abbattimento che progressivamente e rapidamente andò accentuandosi tanto che l'animale morì il dì 7 giugno, 10 giorni dopo la prima iniezione. La necroscopia oltre ai soliti fatti relativi alla milza ed ai reni, mostrò la esistenza di una coccidiosi diffusa all'omento ed al fegato. Il peso dell'animale alla sua morte era di gr. 1690.

4° coniglio.—Peso gr. 2175. Durante tutto il periodo delle inoculazioni questo animale non mostrò mai nè inquietudine, nè abbat-

timento. Era sufficientemente vispo e mangiava come pel consueto; nonostante si notava un dimagramento progressivo non indifferente.

Cessate le inoculazioni, fu continuata una diligente sorveglianza sull'animale, e lo si vide lentamente deperire fino al giorno 24 giugno in cui morì proprio per esaurimento generale. Alla necroscopia si rinvenne un forte stato di anemia in tutti i visceri toracici ed addominali, ipostasi polmonare da ambedue i lati, niente di macroscopicamente apprezzabile al fegato, alla milza ed ai reni. Il peso era di gr. 1790. In uno dei punti di inoculazione nel cellulare sottocutaneo del dorso, trovai un ascesso del volume di una ciliegia. L'esame diretto del pus mi fece riscontrare in esso la esistenza di un cocco che non saprei classificare, essendomi per una deplorevole eventualità andate disperse le culture che aveva curato di fare.

Iniezioni intravenose.

1° coniglio.—Peso gr. 2060. L'effetto immediato delle inoculazioni intravenose era dato da un notevole acceleramento nella respirazione e dopo dodici ore circa; l'orecchio sede dell'iniezione assumeva un aspetto erisipelaceo. Per due o tre giorni l'animale si mantenne in buone condizioni generali: al quarto giorno si mostrò accasciato, cessò di nutrirsi ed al sesto giorno lo trovai morto. La necroscopia mostrò la esistenza di una polmonite doppia e di pericardite con essudato siero-sanguinolento. Le culture fatte con detto liquido riuscirono sterili. Peso gr. 1930.

2° coniglio.—Peso gr. 1960. Durante tutto il periodo delle inoculazioni non si ebbe a verificare altro disturbo all'infuori della dispnea transitoria, successiva all'inoculazione, e l'arrossamento erisipelaceo dell'orecchio. Questo animale morì ventotto giorni dopo la prima iniezione.

Alla necroscopia il peso era di gr. 1810; il fegato, piuttosto pallido, non sembrava macroscopicamente affetto da degenerazione adiposa; esistevano alcuni infarti polmonari e renali con lieve quantità di liquido ascitico.

3° coniglio.—Peso gr. 2010. Questo animale morì dopo la 3ª inoculazione per embolismo gassoso consecutivo ad una iniezione male eseguita.

4° coniglio.—Peso gr. 1740. Ad eccezione dei disturbi transitorî sopraccennati l'animale rimase affatto indifferente alle inoculazioni, tanto che un mese e mezzo dopo era tuttora vivente e sano col peso del corpo di gr. 1815.

Col pus del secondo malato, ottenni nel modo descritto una quantità tale di prodotti da inocularne per un periodo di quindici giorni, quattro conigli, due pel cellulare sottocutaneo e due per la via sanguigna dal dì 25 gennaio al 9 febbraio. Volli prima saggiare la reazione di questo pus e dei suoi prodotti e trovai che un centimetro cubico dei prodotti aveva una reazione acida uguale a 0,00037 calcolata in acido solforico.

Inoculazione nel cellulare sottocutaneo.

1° (coniglia gravida). — Peso gr. 2115. Le prime inoculazioni non apportarono alcun cambiamento apprezzabile nella vita dell'animale: ma alla decima iniezione l'animale apparve emaciato ed abbattuto. Successivamente cessò di nutrirsi ed al quindicesimo giorno sopraggiunse l'aborto e la morte. Alla necroscopia eseguita immediamente trovai ipostasi polmonare a destra; stasi renale ed epatica; milza flaccida, ma normale per volume; discreta quantità di liquido ascitico siero sanguinolento. L'utero conteneva tuttora

due fetini, ma morti. Peso dell' animale gr. 1900.

2° coniglio.—Peso gr. 1745. Gli effetti delle inoculazioni in questo animale passarono per molto tempo inosservati e non risaltava altro che un dimagramento lento e progressivo.

Il 9 febbraio, cessai le inoculazioni e l'animale non pesava che gr. 1595; ma ad onta della cessazione delle inoculazioni il dimagramento continuò, e l'animale morì per consunzione il 19 febbraio. Necroscopia: Peso gr. 1235. Anemia assai spiccata nel sistema nervoso centrale ed in tutti i visceri toracici e addominali. Fegato di colore giallastro, reni con rigonfiamento torbido, milza normale per volume, ma facilmente spappolabile. Si vedevano alcuni ascessolini nel cellulare sottocutaneo in cui furono praticate le inoculazioni, ma essi erano sterili, e non mostravano alcuna reazione infiammatoria all'intorno.

Inoculazioni intra-venose.

1° coniglio.—Peso gr. 1720. Come abbiamo veduto nella serie precedente, l'effetto immediato dell'inoculazione praticata nei vasi dell'orecchio consisteva in una dispnea piuttosto transitoria subito dopo la inoculazione.

L'orecchio, sede dell' iniezione prendeva l'aspetto erisipelaceo e si manteneva tale per tre o quattro giorni; se però si tornava a ripetere la inoculazione dallo stesso lato, l'orecchio reagiva con un rossore sempre meno intenso. Eliminati questi disturbi transitorî, l'animale sembrava rimanere indifferente alle dette inoculazioni e continuava a nutrirsi ed a vivere come un animale sano.

Cessato il periodo delle inoculazioni il peso dell'animale era di grm. 1700.

Continuai su lui la sorveglianza, ma si mantenne sempre in buono stato, tanto che, trascorso un altro mese, aveva raggiunto il peso di 1780 grm. Lo uccisi, e non ebbi a ri-

scontrare su lui alcuna particolarità anatomo-patologica.

2º Coniglio.—Peso grm. 2045. Se si eccettui il solito arrossamento erisipelaceo dell'orecchio, l'animale non mostrò alcun disturbo durante tutto il periodo delle iniezioni, ma morì il 14 febbraio. Alla necroscopia il peso era di grm. 1915. Esisteva una leggiera quantità di liquido siero-sanguinolento, tanto nella cavità peritoneale, come nella cavità del pericardio. I visceri toracici ed addominali erano macroscopicamente normali.

A scopo di maggiore brevità e perchè d'altronde le alterazioni anatomo-patologiche, che ebbi a riscontrare al microscopio, erano identiche ne' singoli casi, le raggruppo sommariamente. Esse riguardano più specialmente le condizioni del fegato, de' reni e della milza, non essendomi molto occupato di studiare attentamente gli altri organi, nei quali solo eccezionalmente ebbi a trovare delle lesioni macroscopiche. I suddetti visceri, fissati o in alcool o in liquido di Müller, furono sezionati e colorati o con carminio o con ematossilina, o con ematossilina ed eosina, ecc.

Fegato.—L'alterazione che riscontrai costantemente fu la degenerazione adiposa, tanto degli endotelî de' vasi sanguigni, come delle cellule epatiche. I fatti degenerativi, ora erano limitati a piccoli focolai, in periodo più o meno avanzato, ora si diffondevano a tutto il parenchima epatico. Non di rado insieme alla degenerazione adiposa si presentavano all'osservazione dei piccoli focolai emorragici e delle chiazze necrotiche assai limitate del parenchima epatico stesso.

Reni.—In due casi si presentarono alla osservazione fatti di vera nefrite, mentre per la maggior parte de' casi trattavasi di rigonfiamento torbido accompagnato da deformazio-

ne e necrosi dell'epitelio, tanto della capsula del Bowmann, come di quello dei tubuli contorti. Non di rado si osservavano delle piccole emorragie, specialmente nella sostanza corticale e nelle capsule. Era un fatto quasi costante l'esistenza di cilindri ialini. La milza, molto frequentemente rivelava un aumento nel pigmento ematico, consecutivo all'aumentata distruzione de'globuli rossi del sangue.

Nel sistema nervoso centrale esisteva un grado più o meno avanzato d'anemia.

Le alterazioni riscontrate nei polmoni, non mi sembrò avessero importanza tale da doverli sottoporre ad esame istologico. Accennerò alla incostante esistenza di liquido sterile nelle cavità del pericardio e peritoneo. Credo necessario di far rilevare come queste alterazioni anatomo-patologiche fossero assai più accentuate negli animali sottoposti alle inoculazioni per la via sottocutanea, che in quelli inoculati per la via sanguigna.

—

Riepilogando le mie ricerche, si vede come i prodotti sterili del pus inoculati frazionatamente nel cellulare sottocutaneo per un periodo di 15 giorni, abbiano l'effetto di produrre ne' conigli una intossicazione cronica, la quale si manifesta principalmente con l'emaciamento dell'animale fino alla morte per esaurimento generale. L'azione locale di questi prodotti si esplica con una infiammazione più o meno transitoria e limitata al punto della inoculazione, la quale può essere talvolta seguita dalla formazione d' un nucleo appena apprezzabile di suppurazione.

Questo lievissimo focolaio suppurativo s' è dimostrato costantemente sterile.

L'esaurimento organico dell'animale è accompagnato da atrofia e degenerazione di al-

cuni organi importanti come sopra ho esposto.

Le inoculazioni degli stessi prodotti nel torrente circolatorio hanno effetti tossici assai meno spiccati di quelle fatte nel cellulare sottocutaneo. La ragione di questa notevole differenza, la si deve, io credo, ricercare nel fatto della rapida eliminazione de' prodotti inoculati direttamente nel sangue, oppure si può ritenere che il sangue sia capace di modificare chimicamente questi prodotti, e per la sua proprietà toxicida, dimostrata da Behring, ne diminuisca gli effetti tossici.

Comunque sia, i prodotti sterili del pus, inoculati nell'organismo, manifestano ne' conigli un potere tossico, che pel modo di comportarsi degli animali e per le risultanze anatomo-patologiche, è identico a quello che ebbi già a riscontrare con le inoculazioni dei prodotti sterili di cultura degli stafilococchi piogeni.

Le alterazioni anatomiche che inducono i prodotti di questi microrganismi, più che altro, sono relative; io le accennai appena, ma Gianturco e D' Urso (1) le descrissero diffusamente, al fegato ed al rene, in cui si osservano generalmente fatti degenerativi.

Per questa analogia sembrerebbe adunque evidente, che i prodotti del disfacimento del protoplasma cellulare, che si formano per dato e fatto del processo suppurativo, non abbiano, come si poteva razionalmente supporre, alcuna importanza nella intossicazione che si determina ne' conigli con le inoculazioni dei prodotti del pus, la quale sarebbe invece de-

---

(1) Loco cit.

voluta unicamente alle tossine de' microrganismi piogeni.

Quali siano gli elementi che conferiscono ai prodotti di cultura de' piogeni questo potere tossico, si dibatte tutt' oggi, ed è il soggetto di molteplici ricerche. Mentre Brieger (1) non rinvenne nelle culture di stafilococco piogeno aureo alcuna ptomaina, capace di produrre negli animali i fenomeni della infiammazione e della suppurazione, Leber (2) ne estrasse dalle culture in brodo una sostanza cristallina che egli chiamò *flogosina*, appunto per la sua proprietà di determinare un processo flogistico. Christmas (3), ammette che la tossicità delle culture degli stafilococchi piogeni dipenda dalla presenza d'una *diastasi* capace di resistere alla temperatura di 100°, e Scheurlen (4) invece ritiene che la suppurazione sia dovuta a prodotti del ricambio materiale de' piogeni, per la esistenza in essi di alcune sostanze del tutto simili alla cadaverina ed alla putrescina,

Rodet e Courmont (5) credono che lo stafilococco fabbrichi nelle sue culture delle sostanze tossiche molteplici, essendo riusciti ad estrarre dalle culture medesime un precipi-

---

(1) Brieger.—Untersuchungen über ptomaine.

(2) Leber.—Ueber die Erstehung der Entzündung und die Wirkung der entzündungserregenden Schädlichkeiten. *Forschritte der Med.* Bd. VI, 1888.

(3) Christmas.—Rech. experimentales sur la suppuration. *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1888.

(4) Scheurlen. — *Langenbek's Arch.* Bd. XXXVI, pag. 397.

(5) Rodet et Courmont.—Loco cit.

tato alcoolico vaccinante, ed un estratto alcoolico predisponente.

Il Terni (1) invece ritiene che il potere patogeno degli stafilococchi piogeni non derivi da speciali tossine, ma dai prodotti di fermentazione acida da essi elaborati, tanto nel pus come nelle culture *in vitro*, essendo egli riuscito a determinare con questi prodotti acidi, tutt' i fenomeni della infezione sino alla suppurazione.

Ecco intanto, che stando alle ricerche di Terni, il quale avrebbe riscontrato prodotti di fermentazione acida, analoghi tanto nel pus, come nelle culture de' piogeni, io trovo una conferma al fatto da me sopra esposto, che cioè il potere patogeno de' prodotti del pus é dato unicamente dai prodotti dei microrganismi piogeni, indipendentemente dal prodotto del disfacimento degli elementi cellulari costituenti il pus.

Io non accamperò alcuna ragione per sostenere quella o quest'altra opinione, perchè non mi riconosco alcuna competenza nello studio chimico di questi prodotti, e mi sono perciò limitato a rilevarne meglio che poteva le osservazioni cliniche ed anatomo-patologiche.

In Clinica non mancano le osservazioni di individui affetti da suppurazioni croniche più o meno abbondanti, i quali con progressivo emaciamento divengono cachettici, marastici, e muoiono per esaurimento organico generale, presentando poi alla necroscopia le stesse alterazioni che si riscontrano negli esperi-

(1) Terni.—Loco cit.

menti coi prodotti naturali ed artificiali dei piogeni.

Il quadro clinico che si svolge in questi ammalati di setticemia cronica, si riassume presso a poco nel seguente modo:

La febbre ha un andamento irregolare; sul principio talvolta è alta, poi prende un andamento subacuto e finisce per lo più come febbre etica, che insorge nelle ore vespertine per cessare al mattino, e si manifesta con sudori profusi notturni, prostrazione, e non di rado con cefalea.

L' infermo incomincia a dimagrare, diviene pallido, il polso si fa più frequente, sopraggiunge la disappetenza con disturbi gastro-enterici caratterizzati da diarrea più o meno insistente, alternata da stitichezza.

In un periodo molto avanzato poi l'infermo apparisce straordinariamente emaciato, con le tempie incavate, gli occhi infossati nell' orbita, gli arti, specialmente gli inferiori, edematosi, ulcerazioni da decubito alla regione sacrale, in uno stato insomma di vero marasma. La morte avviene per esaurimento organico. La necroscopia rivela atrofia e degenerazione di tutti gli organi specialmente del fegato e dei reni.

Nella setticemia in genere, si svolga essa lentamente od acutamente, predominano sempre le alterazioni degenerative, alle quali possono unirsi fatti emorragici ed anche necrotici, i quali sono indubbiamente legati all'azione dei veleni dei microrganismi piogeni, E che questi veleni esistano nel sangue dei setticemici é cosa ormai troppo nota, e poi chiaramente lo dimostrano le ricerche di Nis-

sen, il quale volendo studiare se, come accade nel tetano, anche il sangue degli individui affetti da processi suppurativi avesse un potere tossico trovò che mentre non è un fatto costante trovare nel sangue di questi malati i germi infettivi, vi si possono costantemente dimostrare i veleni con opportune inoculazioni negli animali.

In quanto però a queste ricerche di Nissen, mentre sono d'accordo nello ammettere la presenza costante dei veleni dei piogeni pel sangue, non mi sembra giusto negare la esistenza in esso dei microrganismi piogeni pel semplice fatto di non averli potuti coltivare o trovare in diversi preparati. Io, occupandomi della eliminazione dei piogeni, ho potuto riscontrare (1) che in tutti i processi suppurativi, dai più miti ai più gravi, esiste sempre attraverso l'apparecchio renale l'eliminazione di piogeni forniti di un discreto grado di virulenza; e ciò dimostra meglio di qualunque altro argomento la presenza dei piogeni nel sangue.—Ma per tornare ai veleni circolanti nel sangue ed alla possibilità che essi inducano determinate lesioni viscerali, noi possiamo trarne una prova eloquente nei recenti studî sperimentali pei quali siamo riusciti a ripetere coi prodotti sterili di cultura dei piogeni lo stesso reperto anatomo-patologico che si riscontra negli individui morti per setticemia.

Orbene, sino ad ora si riteneva vagamente,

---

(1) Nannotti e Baciocchi.—*Riforma Medica*, agosto 1892.

e lo si trova riportato anche nei trattati più recenti e più autorevoli di chirurgia (1), che i fenomeni morbosi che si svolgono nelle suppurazioni croniche fossero dovuti, oltre che al difetto di nutrizione ed alla sottrazione di materiale nutritivo, anche al riassorbimento di sostanze putride (*sic*) prodotte dal processo suppurativo. Questo vago concetto, lo si trova espresso indeterminatamente in tutti i manuali, ed io per non dovere ripetere cose analoghe mi limito a riportare quello che dicono Duplay e Reclus, nel loro « Traité de Chirurgie » al capitolo: Setticemia cronica. (2)

« Sa pathogenie, en effet, n'est point absolument celle des septicemies ordinaires; le ferment organisé, le vibrion de Pasteur jouerait dans l' intoxication une rôle moin considerable que les principes solubles du pus fetide et putrefié, sortes de ptomaines absorbées par les parois du foyer traumatique. »

E più avanti poi soggiungono:

« Il ne faut pas croire que les bacteries soient tout. La présence des microbes n' est pas toujour necessaire, nous dit Cornil; les bacteries se rencontrent souvent, il est vrai, dans le sang des individus qui succombent à la septicemie, mais dans d' autres cas elles font defaut. L'intoxication est allor le fait de la presence, dans le sang, d'un poison septique, de la sepsine, des alcaloides, des pto-

---

(1) Pitha e Billroth, Billroth e Winiwarter, Ashhurst, Duplay e Reclus.

(2) Duplay e Reclus. — Traité de Chirurgie, T. I, pag. 214.

maines qui resultent de la decomposition des materies organique au sein du foier putride.

« Les bacteries determinent bien la fermentation primitive, mais certaines d'entre elles, ètant anaérobies, ne vivent pas dans le sang et n'y entrent pas. Seules le substances chimiques toxiques y penetrent et determinent un veritable enpoisonnement. »

Come si vede, il concetto della intossicazione esisteva anche prima degli studî recenti sui piogeni, ma esso era indeterminato ed inesatto, come inesatta era la interpretazione relativa al modo di formazione delle sostanze tossiche. Ma dopo gli studî molteplici che si son fatti sui prodotti degli stafilococchi piogeni per i quali è indiscutibilmente accertato il loro potere tossico, dopo questi pochi esperimenti i quali dimostrano un identico potere patogeno nei prodotti sterili naturali ed artificiali dei piogeni e col conforto delle risultanze anatomo-patologiche e del quadro clinico analogo, a me sembra che ormai si debba abbandonare la vaga ed inesatta espressione di sostanze putride generate dalla suppurazione, ed interpretare il marasma al quale vanno incontro gli individui affetti da suppurazione cronica, come l'effetto naturale ed unico della intossicazione pei prodotti dei piogeni. Questa interpretazione prevedibile e preveduta, non solo da me nella prima pubblicazione ma da tutti coloro i quali si sono occupati di studiare i veleni di questi microrganismi, mi sembra sia più giustificata dopo queste ricerche le quali non riconoscono nei prodotti sterili del pus altro potere tossico di quello

che gli vien fornito dai prodotti dei microrganismi piogeni.

Credo pertanto di poter concludere:

1° I prodotti sterili del pus hanno un potere tossico presso a poco identico a quello dei prodotti sterili di cultura degli stafilococchi piogeni aureo ed albo.

2° Le inoculazioni frazionate e ripetute di piccole dosi di questi prodotti inducono nei conigli una intossicazione cronica che si manifesta col marasma.

3° Le inoculazioni nel cellulare sottocutaneo hanno effetti tossici più gravi di quelle fatte nel torrente circolatorio.

4° La sintomatologia e le alterazioni anatomo-patologiche sono identiche tanto negli individui morti in seguito a suppurazione cronica, come in quelli avvelenati coi prodotti sterili naturali od artificiali degli stafilococchi piogeni.